

## REVIEW ARTICLE

# Non-Biologic Systemic Therapies Associated Infections in Dermatology: How to Prevent

## *Infeções Associadas a Terapêuticas Sistêmicas Não Biológicas em Dermatologia: Como Prevenir?*

Received/Recebido  
2021/03/06Accepted/Aceite  
2021/04/25Published/Publicado  
2021/06/30Sara Casanova<sup>1\*</sup>, Joana Vasconcelos<sup>1</sup>, Ana Cláudia Miranda<sup>1</sup>, Kamal Mansinho<sup>1</sup>, Cândida Fernandes<sup>2</sup><sup>1</sup>Departamento de Doenças Infecciosas e Medicina Tropical, Hospital de Egas Moniz - Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal<sup>2</sup>Departamento de Dermatologia e Venereologia, Hospital Santo António dos Capuchos - Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

**ABSTRACT** – The infectious risk associated with biological therapy is well studied today and screening and prophylaxis strategies have been established. However, this may not be true for systemic steroids or DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs) such as methotrexate and cyclosporine, even after long term use. The dose and duration of therapy with systemic steroids are related to the occurrence of opportunistic infection. Doses above 5 mg/day are associated with bacterial infection, above 10 mg/day with herpes zoster virus (HZV) reactivation, and above 15 mg/day or for more than 2 to 4 weeks with tuberculosis reactivation, which implies proper screening and chemoprophylaxis. Systemic steroids also appear as one of the main risk factors for the development of pneumocystosis in non-HIV patients and prolonged doses, for more than 4 weeks, can lead to hepatitis B virus (HBV) infection reactivation, and justify the beginning of prophylaxis with tenofovir disoproxil fumarate or entecavir. Cases of strongyloidiasis with hyperinfection syndrome have also been reported in patients on steroids. The degree of immunosuppression conferred may contraindicate live attenuated vaccines.

Methotrexate and cyclosporine have a low infectious risk when used as monotherapy. Symptom surveillance is the main preventive strategy. However, both are immunomodulators, contraindicate live attenuated vaccines administration and are associated with infectious risk. Cyclosporine can lead to bacterial infection and HZV reactivation, and methotrexate is associated with HZV and HBV reactivation, especially if administered at a dose >0.4 mg/kg/week. Both are linked with active tuberculosis when in therapeutic combination with other immunosuppressants. Understanding and studying the risk of infection when using immunosuppressive therapy allows its use in a more informed and safe manner.

**KEYWORDS** – Cyclosporine; Immunosuppressive Agents; Methotrexate, Opportunistic Infections; Steroids.

**RESUMO** – O risco infeccioso associado a terapêutica biológica é cada vez mais estudado e conhecido, existindo estratégias de rastreio e profilaxia bem estabelecidas. O mesmo não se verifica na utilização de corticoide sistémico nem dos tradicionais modificadores de doença autoimune, de que são exemplo o metotrexato e a ciclosporina, apesar de usados há largos anos.

A dose e tempo de terapêutica com corticoide sistémico relacionam-se com a ocorrência de infeção oportunista. Doses superiores a 5 mg/dia associam-se a infeção bacteriana, superiores a 10 mg/dia a reativação de infeção por vírus herpes zoster (VHZ), e superiores a 15 mg/dia ou por mais de 2 a 4 semanas a reativação de tuberculose latente, o que implica rastreio e aplicação de quimioprofilaxia de forma adequada. O corticoide sistémico surge ainda como dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de pneumocistose no doente não-VIH e doses prolongadas (por mais de 4 semanas) podem levar a reativação de infeção por vírus da hepatite B (VHB) e justificar a profilaxia com tenofovir disoproxil fumarato ou entecavir. Foram ainda descritos casos de strongiloidíase complicada de síndrome de hiperinfeção em doentes sob corticoide. O grau de imunossupressão conferido pode contraindicar a realização de vacinas vivas atenuadas.

O metotrexato e ciclosporina comportam baixo risco infeccioso quando utilizados em monoterapia, sendo a vigilância de sintomas a principal estratégia preventiva. Não obstante, ambos são imunomoduladores, contraindicam a realização de vacinas vivas atenuadas e associam-se a risco de infeção bacteriana e reativação de infeção por VHZ, no caso da ciclosporina, ou reativação de infeção por VHZ e VHB no caso do metotrexato, sobretudo se administrado em dose >0,4 mg/kg/semana. Ambos se associam a evolução para tuberculose ativa quando em associação terapêutica com outros imunossuppressores.

Compreender e estudar o risco de infeção na utilização de terapêutica imunossupressora permite a sua aplicação de forma mais informada e segura.

**PALAVRAS-CHAVE** – Ciclosporina; Esteroides; Imunossuppressores; Infeções Oportunistas; Metotrexato.

## INTRODUÇÃO

Em Dermatologia, a utilização de fármacos com ação imunomoduladora tem sido a norma no tratamento das doenças inflamatórias cutâneas como a psoríase ou o pênfigo vulgar. Estes fármacos

têm como alvo citocinas, mediadores imunes, moléculas e recetores de superfície celular, componentes celulares da cascata de resposta inflamatória, elementos intervinientes na fisiopatologia de doenças neoplásicas, autoimunes e inflamatórias,<sup>1</sup> que correspondem a elementos importantes da resposta fisiológica do organismo

nomeadamente ao nível da homeostasia imunitária e controlo do ciclo celular. O bloqueio ou interferência destes alvos pode condicionar desregulação da resposta imune e promover o risco de infeção.

O conhecimento e investigação na avaliação de risco infeccioso, rastreio e prevenção associado a moléculas com ação imunossupressora de que são exemplo os anticorpos monoclonais é já bastante conhecido, contudo o risco associado a DMARDs (*disease-modifying anti-rheumatic drugs*) tradicionais, está menos esclarecido não sendo, contudo desprezível. Segue-se uma revisão destes aspetos centrada nos corticoides sistémicos, metotrexato e ciclosporina.

## MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura nas plataformas PubMed, B-on e Medline através das palavras-chave “Infeção”, “Corticóide”, “Metotrexato”, “Ciclosporina”, “Tuberculose”, “VHZ”, “Vacinas vivas”, “Pneumocistose”, “Imunossupressor”, no período compreendido entre novembro de 2020 e janeiro de 2021. Foram incluídos artigos publicados em língua portuguesa e inglesa.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Corticóide sistémico

Amplamente usados há mais de 60 anos, os corticoides sistémicos inibem a secreção de citocinas inflamatórias levando à redução da migração de leucócitos e diferenciação de macrófagos, redução da capacidade fagocítica e da função de linfócitos T, inibindo a produção de citocinas inflamatórias essenciais à cascata imune.<sup>2</sup> São excelentes fármacos no controlo e tratamento de doença inflamatória e autoimune, contudo acarretam efeitos adversos importantes como hiperglicemia, aumento da resistência periférica a insulina, hipertensão, alterações iónicas, osteoporose, linfopenia e imunossupressão. Estes efeitos variam consoante a população em estudo, parecendo relacionar-se com idade, etnia, género e comorbilidades do doente.<sup>3</sup> A forma de administração, dose utilizada e uso concomitante de outra medicação contribuem para diferentes efeitos adversos.<sup>4</sup>

### Vacinação

Atendendo à ação destes fármacos no sistema imunitário torna-se importante avaliar os riscos inerentes à vacinação. Segundo as recomendações da Infectious Diseases Society of America (IDSA) a administração de vacinas polissacáridas pode ser realizada em qualquer fase de doença ou tratamento, contudo deve, preferencialmente, anteceder em 2 semanas a imunossupressão, por forma a aumentar a taxa de imunização subsequente.<sup>5</sup> Da mesma forma estes doentes devem realizar anualmente a vacinação contra o vírus Influenza bem como o esquema completo de vacinação pneumocócica, que se deve iniciar com a vacina conjugada pneumocócica e reforço com a vacina pneumocócica polissacarídea (Pn23), pelo menos 8 semanas depois. Posteriormente deve ser realizado reforço com Pn23 a cada 5 anos.<sup>6</sup>

As vacinas vivas atenuadas podem originar infeção e formas graves de apresentação de doença no imunocomprometido. Assim são contraindicadas quando o doente está sob prednisolona em dose >20 mg/dia por mais de duas semanas ou equivalente,<sup>5,7</sup> mas podem ser aplicadas com segurança se suspensão de corticoide por 1 mês antes da sua administração.<sup>8,9</sup> Por outro lado, os corticoides não constituem contraindicação se: curto tempo de terapêutica (<2

semanas); dose baixa a moderada (<20 mg/dia de prednisolona ou equivalente); administração tópica cutânea ou ocular; corticoide inalado ou administração intrarticular; administração prolongada ou em dias alternados com corticoide de curta ação; doses de manutenção fisiológicas.<sup>7</sup>

### Infeção bacteriana

O risco de infeção bacteriana grave existe e parece relacionar-se com a dose de corticoide utilizada, não sendo desprezível a partir de 5mg/dia de prednisolona ou equivalente.<sup>10</sup> Uma meta-análise de dados agrupados de 71 ensaios clínicos mostrou uma taxa geral de complicações infecciosas, associadas a corticoides, de 12,7% em comparação com 8% registada no braço do placebo.<sup>8</sup> Um estudo realizado no Québec evidenciou que na doença inflamatória do intestino (DII) sob corticoide oral havia risco 2,8 vezes superior de internamento por infeção grave.<sup>11</sup>

### Risco de tuberculose

Segundo a organização mundial da saúde, a forma latente de tuberculose caracteriza-se pela presença de *Mycobacterium tuberculosis* sem que se expresse clinicamente doença. O risco de evolução para tuberculose ativa ou para formas graves de apresentação está bem descrito com a utilização de biológicos e imunossupressores.<sup>12</sup> Os corticoides levam a inibição de linfócitos e monócitos, encontrando-se o risco de reativação descrito em terapêutica prolongada ou doses > 15 mg/dia de prednisolona ou equivalente, por mais de 2-4 semanas.<sup>13</sup> Uma revisão por Fabrizio Cantini e colaboradores mostrou um risco relativo de reativação de 2,4 (categorizado como risco menor pelos autores) com a utilização de corticoide.<sup>13</sup> Já um estudo de Lai-Shan Tam *et al* mostrou que as doses cumulativas de prednisolona são fator independente para o desenvolvimento de tuberculose em doentes com LES.<sup>14</sup> Susan S. Jick e colaboradores objetivaram, num estudo de caso, um risco relativo de 4,9 de desenvolvimento de tuberculose quando administrados corticoides, sendo que este risco variou de 2,8 quando as doses de prednisolona foram <15 mg/dia e 7,7 quando acima desta dose, ambos superiores ao grupo controlo.<sup>15</sup>

Acredita-se que a evolução da doença se deve tanto à terapêutica utilizada como à doença de base e apoiando-se nisso, o Center for Disease Control and Prevention (CDC) recomenda um rastreio adequado em doentes que vão iniciar tratamento prolongado ou altas doses de corticoide.<sup>16</sup> O rastreio pode ser realizado através de uma estratégia dual step onde se inclui sempre a avaliação epidemiológica, seguida das provas IGRA (*interferon gamma release assay*) e TST (*tuberculin skin test*), ou uma abordagem single step onde se realiza apenas o teste IGRA. Ana Sousa e colaboradores mostraram que a estratégia *dual step* é menos custo-efetiva.<sup>17</sup> Na mesma linha de pensamento, um estudo realizado com 757 doentes e com o objetivo de mostrar o grau de concordância entre provas TST e IGRA evidenciou que o maior fator de discordância para ter um IGRA positivo e TST negativo foi a utilização de corticoterapia.<sup>18</sup> Propõe-se assim uma avaliação inicial com base em estratégia *single step* (Fig. 1). Sempre que o teste IGRA for positivo deve realizar-se um radiograma de tórax para exclusão de doença ativa. Atendendo às limitações do teste quantitativo IGRA QuantiFERON® TB GOLD em doentes com linfopenia decorrente da corticoterapia, deve ser preferido o teste qualitativo T-SPOT.TB®, que tem maior sensibilidade nestes casos.<sup>19,20</sup>

Uma vez realizado o diagnóstico de tuberculose latente procede-se então a quimioprofilaxia. Existem vários esquemas recomendados, entre eles 9 meses de isoniazida em toma diária, 4 meses de rifampicina em toma diária, ou ainda 3 meses da combinação

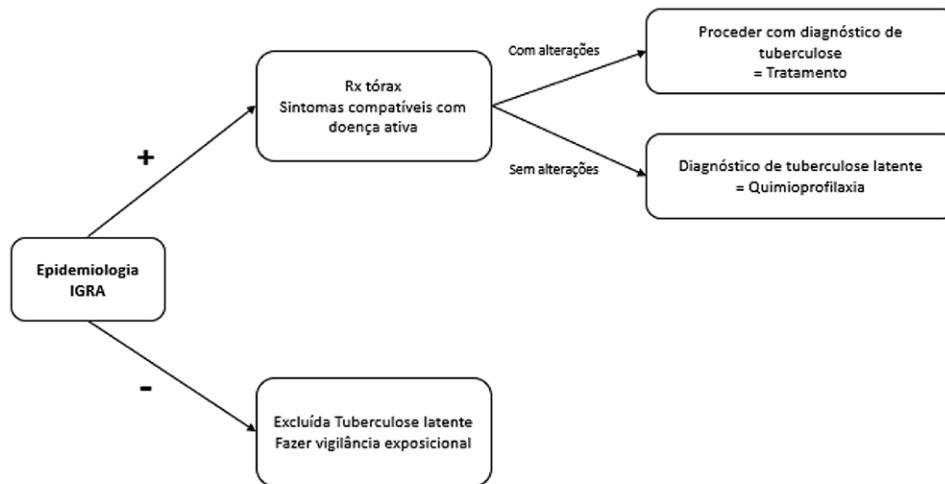


Figura 1 - Fluxograma de rastreio e orientação do doente com suspeita de tuberculose latente.

isoniazida e rifampicina em toma diária. A administração destes fármacos exige vigilância de hepatotoxicidade.

Um doente que já tenha realizado quimioprofilaxia ou mesmo terapêutica antibacilar completa, não carece de nova avaliação com IGRA já que este será sempre reativo. Deve sim fazer vigilância de sintomas e avaliação de novas exposições de risco que lhe confirmam critério para novo esquema terapêutico.

### Risco de infeção por *Pneumocystis jirovecii*

*Pneumocystis jirovecii* é um fungo com tropismo pulmonar. Origina pneumonia com insuficiência respiratória parcial, podendo evoluir para formas graves de doença e necessidade de suporte ventilatório. É ainda hoje uma importante causa de morbimortalidade no imunocomprometido, sendo a corticoterapia um importante fator de risco nos doentes não VIH.<sup>21</sup> A evidência de pneumocistose associada a terapêutica com corticoide baseia-se em estudos de caso controlo e pequenas publicações. Um estudo que seguiu 116 doentes com pneumocistose e sem infeção VIH mostrou que 91% tinha feito terapêutica com corticoide no mês precedente à infeção. A dose administrada foi de 30 mg/dia.<sup>22</sup> Um outro estudo de caso que avaliou 15 doentes com LES e pneumocistose em comparação com 60 doentes com LES sem pneumocistose, mostrou que doses >20 mg/dia de prednisolona se associaram à infeção.<sup>23</sup>

Não está definida a dose de corticoide a partir da qual o risco justifique início de profilaxia. Uma revisão mostrou maior risco, e defende início de profilaxia, quando usadas doses de prednisolona, ou equivalente, acima dos 20 mg/dia por mais de 4 semanas em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) ou patologia pulmonar.<sup>21</sup> A American Thoracic Society recomenda início de profilaxia quando usadas doses >20 mg/dia por mais de 1 mês.<sup>23</sup> Apesar destas referências, o risco de pneumocistose para doses <15 mg/dia não é desprezível.<sup>23-26</sup> A IDSA define >20 mg/dia por mais de 14 dias como alto risco<sup>5</sup> pelo que poderá ser aconselhável a realização de profilaxia em doentes que façam esta dose e tenham outros fatores de risco como idade avançada ou patologia estrutural pulmonar. Finalmente um estudo por Park e colaboradores mostrou que os benefícios da profilaxia suplantam largamente os efeitos adversos inerentes ao fármaco, quando a dose de corticoide administrada é de 60 mg/dia.<sup>27</sup>

A profilaxia é realizada em primeira linha com trimetropim-sulfametoxazol, podendo este ser administrado em dose dupla (1 comprimido de 960 mg) três vezes por semana, ou em dose simples (1 comprimido de 480 mg) diariamente. Contraindicações ou intolerâncias à mesma podem ser colmatadas com um fármaco de segunda linha, a atovaquona na dose de 1500 mg/dia. O melhor momento para suspender profilaxia não está definido, alguns estudos apontam para quando se atingem doses <15 mg/dia, mas um relato de casos clínicos mostrou que esta poderá ser necessária por vários meses após suspensão da imunossupressão.<sup>25</sup>

### Risco de reativação de infeção viral

**Reativação de vírus Herpes Zoster (VHZ)** - Os principais fatores de risco para a reativação do VHZ são a idade superior a 50 anos e a imunossupressão. A incidência aumenta com o avançar da idade e é mais prevalente em mulheres.<sup>28</sup> O risco estimado de ocorrência de zona num indivíduo ao longo da sua vida é de 10%-20%,<sup>29</sup> podendo este valor aumentar no imunocomprometido.

Um estudo de Zisman e colaboradores mostrou que o risco de reativação de VHZ em doentes com psoríase aumentava se existissem cofatores como idade avançada, associação terapêutica com corticoides ou combinada entre inibidores do TNF $\alpha$  e outro fármaco não biológico.<sup>30</sup> Um estudo de coorte avaliou 121 doentes, dos quais 76% com dermatomiosite, mostrando uma correlação entre a utilização de corticoide sistémico e zona.<sup>31</sup> Um estudo por Kevin Winthrop *et al* avaliou doentes com psoríase, artrite psoriática, artrite reumatoide, espondilite anquilosante e DII mostrando que doses de corticoide >10 mg/dia se associavam a risco de reativação de VHZ independentemente da doença de base.<sup>32</sup> Na maioria dos estudos o risco aumenta se houver terapêutica biológica concomitante.<sup>12,30,32</sup>

Como forma de profilaxia existe a vacinação com a Zostavax<sup>®</sup>, uma vacina viva atenuada, contraindicada em doentes que tenham já algum grau de imunossupressão.<sup>5,7</sup> É a única vacina aprovada para utilização em Portugal, ressalvando-se, contudo, uma forma de vacina recombinante, Shingrix<sup>®</sup>, licenciada em 2018, ainda indisponível. O CDC aconselha a vacinação se idade superior a 60 anos, sem contraindicação, com ou sem episódios prévios de zona<sup>33</sup> e a terapêutica imunossupressora só poderá iniciar-se 4 semanas após administração vacinal.<sup>8,9</sup> No caso de se tratar de um doente que

nunca tenha tido contacto com VHZ poderá então ser proposto um esquema vacinal com a Varivax® (2 administrações de 0,5 mL espaçadas em 4-8 semanas) em lugar da anterior.<sup>33</sup> Um estudo retrospectivo mostrou redução de reativação de infeção por VHZ de 2080 casos para 21 quando avaliados e comparados doentes com patologia autoimune incluindo psoríase, sob corticoide sistémico e que realizaram vacinação.<sup>34</sup>

A utilização de profilaxia antiviral com aciclovir ou valaciclovir foi descrita e aprovada apenas para patologia hematológica, transplantada de órgão sólido ou de medula óssea.<sup>35</sup>

**Reativação de VHB** - Estima-se que na Europa mais de 15 milhões de pessoas vivam com infeção crónica por vírus da hepatite B, podendo isto levar a complicações hepáticas graves em cerca de 20% a 30% dos infetados. As formas de reativação tornam-se uma realidade no doente imunossuprimido e podem manifestar-se com apresentação grave.<sup>36</sup> Ocorrem tanto em doentes com AgHBs positivo como naqueles que expressam contato prévio (AgHBs negativo, mas AchBc positivo) sendo o risco superior no primeiro grupo<sup>36</sup> e pouco estudado no segundo.<sup>37</sup> Um estudo prospetivo que pretendeu mostrar o efeito da corticoterapia na recuperação de doentes com hepatite B crónica mostrou que doses de corticoide de 10 mg/dia foram suficientes para aumentar as recorrências, a frequência de complicações e a taxa de mortalidade.<sup>38</sup> Um outro estudo por Cheng e colaboradores comparou a taxa de reativação de hepatite B em doentes com linfoma que se encontravam sob esquema de quimioterapia com ou sem corticoide associado, mostrando reativação em 73% vs 38% dos grupos respetivamente.<sup>39</sup>

A estratégia de rastreio e profilaxia não é totalmente consensual, mas recomenda-se:

- O rastreio do doente que vai iniciar corticoide em alta dose deve incluir uma avaliação serológica com AgHBs, AchBc e AchBs<sup>40,41</sup> independentemente de ter ou não realizado esquema vacinal completo prévio, já que a imunidade pós-vacinal se perde ao longo dos anos.
- A reativação caracteriza-se pela subida na quantificação do ADN viral (100x o basal se quantificável inicialmente ou uma quantificação de novo) ou por serorreversão com ressurgimento de AgHBs, aliados a subida de transaminases, que caracterizam o padrão de hepatite.<sup>36</sup>
- Pode assumir-se como alto risco (> 10%) a administração de corticoide por mais de 4 semanas em doentes com AgHBs positivo. Estes terão indicação para profilaxia com TDF (tenofovir disoproxil fumarato) ou entecavir. Doentes que façam corticoide por mais de 4 semanas e tenham apenas AchBc positivo, poderão ter indicação ou para profilaxia ou terapêutica preemptiva, de acordo com os restantes fatores de risco existentes. Se realizarem corticoide por curto período não é necessária profilaxia ou vigilância.<sup>37</sup> Entende-se por terapêutica preemptiva a vigilância e quantificação trimestral do ADN viral, marcadores serológicos e transaminases hepáticas com o objetivo de identificar reativação precocemente.
- Doentes que não tenham tido contacto com o vírus devem ser avaliados quanto ao risco de vir a contrair infeção e realizar esquema vacinal completo,<sup>40</sup> o mesmo se aplica a doentes previamente vacinados mas que tenham perdido imunidade pós vacinal, ou seja, que tenham AchBs negativo.

### Risco de infeção parasitária - Estrongiloidíase

A infeção por *Strongyloides stercoralis* é mais comum em países de clima tropical como a África Subsariana, América do Sul e

Este Asiático, mas pode estar presente em regiões do sul da Europa, encontrando-se descritos casos em Portugal.<sup>42</sup> O contágio é feito pelo contacto da pele com solo contaminado, podendo a infeção ser assintomática por longos períodos. Com capacidade de autoinoculação, o parasita origina uma infeção gastrointestinal, disseminação e síndrome de hiperinfeção, sobretudo no imunocomprometido. A corticoterapia é dos principais fatores de risco associados a formas disseminadas de doença e atingimento pulmonar.<sup>43</sup> Al Maslamani *et al* reportaram dois casos clínicos de síndromes de hiperinfeção após utilização de corticoterapia,<sup>44</sup> uma outra publicação exemplifica um caso de dermatomiosite em doente da Guatemala, submetido a múltipla terapêutica imunossupressora, nomeadamente corticoides em alta dose, e desenvolvimento de estrongiloidíase disseminada.<sup>45</sup> É assim aconselhável a avaliação com um exame parasitológico de fezes e serologia em doentes propostos para início de terapêutica com corticoide em alta dose. A profilaxia e terapêutica devem ser adequadas e são realizadas normalmente com ivermectina.<sup>46</sup>

Apesar de extensamente usados, há muito ainda por saber sobre o risco infeccioso associado ao corticoide sistémico e quando devem ser aplicadas profilaxias dirigidas (Tabela 1). Aquilo que parece ser consensual é que este risco, no tratamento de patologia autoimune, parece depender da dose administrada, da duração da terapêutica e da coadministração de outros fármacos.

### Ciclosporina

Licenciada desde o final dos anos 70 como fármaco imunossupressor em doentes transplantados, a ciclosporina é um inibidor da calcineurina que impossibilita a resposta imune adaptativa de forma seletiva, através do bloqueio da biossíntese dependente de células T, nomeadamente da IL2.<sup>47</sup> Atualmente é de grande utilidade em dermatologia, sobretudo no tratamento da psoríase.

Estão descritos múltiplos efeitos secundários associados a este fármaco, como hipertensão arterial, hiperuricemia, nefro e neurotoxicidade. Atendendo ao seu mecanismo de ação, torna-se expectável o risco infeccioso associado, contudo, quando em monoterapia e no tratamento de patologia não neoplásica, tal não se parece comprovar.<sup>48-50</sup> Um estudo retrospectivo, que comparou infeção no tratamento de dermatite atópica, mostrou que a ciclosporina e o metotrexato tinham muito baixo risco de infeção grave, ao contrário do risco não desprezível da prednisolona, azatioprina e micofenolato de mofetilo.<sup>51</sup> Um outro estudo prospetivo multicêntrico que avaliou ocorrência de infeção no tratamento da psoríase, evidenciou maior risco com a utilização de ciclosporina quando comparada com metotrexato, ainda que em ambos este fosse muito inferior ao dos inibidores do TNFα.<sup>52</sup> Não obstante, é conhecida a suscetibilidade a infeção bacteriana sobretudo em doentes com patologia hematológica, parecendo a ciclosporina atrasar a *clearance* de bactérias como o *S. aureus*.<sup>53</sup> Desconhece-se, contudo, a importância clínica desta evidência.

### Risco de tuberculose

A taxa de desenvolvimento de tuberculose ativa a partir da sua forma latente é de 5%-10% ao longo da vida.<sup>54</sup> Este valor aumenta no imunocomprometido e depende da doença de base. Um estudo retrospectivo mostrou que poderá haver risco de reativação de tuberculose em doentes com artrite reumatoide tratados com DMARDs tradicionais, contudo não explicita o verdadeiro contributo da ciclosporina.<sup>55</sup> Um segundo estudo realizado pelo mesmo autor, no Québec, mostrou risco em doentes tratados com fármacos convencionais, contudo inferior ao da corticoterapia.<sup>56</sup> Em suma a evolução

**Tabela 1** - Proposta de avaliação e profilaxia de doentes propostos para início de corticoterapia.

Infeção	Risco	Avaliação inicial	Profilaxia
<b>Tuberculose</b>	Moderado	IGRA + Epidemiologia + RX tórax	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TBLT → H9 ou R4</li> </ul>
<b>Reativação VHB</b>	Moderado	AgHBs, AcHBs, AcHBc	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AgHBs-, AcHBs-, AcHBc- → Vacina (3 tomas aos 0,1,6 meses)</li> <li>• AgHBs+ → TDF 245 mg id ou E 0,5 mg id</li> <li>• AgHBs-, AcHBc+ → vigilância</li> </ul>
<b>Reativação VVZ/VHZ</b>	Aumenta se > 10 mg/dia	Avaliar contato prévio e recorrência	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vacina VHZ se &gt;60 anos e 4 sem antes do corticoide (CI se imunossupressão)</li> </ul>
<b>Estrongiloidíase</b>	Elevado se alta dose	Epidemiologia, exame parasitológico das fezes, serologia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ivermectina</li> </ul>
<b>Pneumocistose</b>	Elevado	>20 mg/dia por >2 sem; Dose cumulativa >700 mg + Fatores de risco	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TMP-STX 960 mg 3x/semana</li> </ul>

E: entecavir; H9: isoniazida 9 meses; R4: rifampicina 4 meses; TBLT: tuberculose latente; TDF: tenofovir disoproxil fumarato; TMP-STX: trimetopim-sulfametoxazol; VHZ: vírus herpes zoster; VVZ: vírus varicela zoster.

para tuberculose doença parece ser superior quando existe combinação de fármacos imunossupressores.<sup>57</sup> Assume-se assim baixo risco de reativação de tuberculose na patologia inflamatória sob ciclosporina,<sup>50</sup> pelo que poderá estar indicado o rastreio e quimioprofilaxia, mas não devendo estes atrasar o início da terapêutica.

### Risco de reativação de infeção viral

A ciclosporina associa-se a risco de reativação de vírus sobretudo da família herpes como o VHZ. Pode associar-se a nevralgia incapacitante e, no imunocomprometido, evoluir para formas disseminadas graves. Até à data, os estudos não são consensuais quanto ao risco de reativação em doentes que fazem imunossupressores. Um estudo retrospectivo realizado por Guy Shalom *et al* não mostrou aumento de risco estatisticamente significativo aquando do tratamento de psoríase com ciclosporina.<sup>58</sup> Um outro estudo que comparou o tratamento de doentes com artrite psoriática não mostrou aumento significativo de zona nos doentes tratados com DMARDs em monoterapia, o que já não se verificava aquando da associação de medicação.<sup>30</sup> Em contrapartida J. Dreier e colaboradores mostraram aumento de risco de reativação em doentes com psoríase tratados com ciclosporina.<sup>59</sup>

Assim e até melhor esclarecimento, propõem-se como forma de profilaxia, o aconselhamento dos doentes e a sua educação para reconhecerem a infeção precocemente e iniciarem tratamento atempadamente.<sup>29</sup> Poderá ser proposta vacinação a indivíduos com mais de 60 anos, sem contra-indicação e com outros fatores de risco (idade, terapêutica com corticoides ou combinação com outra imunossupressão).<sup>30,59</sup>

### Risco infeção fúngica

Estão bem descritas infeções por *Pneumocystis jirovecii* em doentes com patologia hematológica, oncológica ou após transplante e que façam esquemas imunossupressores com ciclosporina<sup>60,61</sup> porém o risco quando este fármaco é utilizado em monoterapia noutro tipo de patologia não está definido ou quantificado.

### Vacinação

Finalmente e apesar do baixo risco infeccioso comprovado, a ciclosporina é um fármaco imunossupressor pelo que as contra-indicações na administração de vacinas vivas prevalecem.<sup>5,7</sup>

De forma geral pode assumir-se que o efeito imunossupressor e risco infeccioso associados à ciclosporina depende da doença de base, eventualmente da dose administrada, e da associação com outros imunossupressores. O risco de infeção na doença autoimune, onde a ciclosporina é sobretudo administrada em monoterapia, torna-se desprezível, sendo a vigilância sintomática a única forma de controlo necessária.

### Metotrexato

O metotrexato é um antimetabolito que interfere com a síntese de purina/pirimidinas inibindo a ativação de células T e função de granulócitos. Utilizado desde a década de 40 tem sido largamente útil no tratamento de doença neoplásica e autoimune. Estão descritos efeitos secundários associados ao fármaco de onde se destaca supressão medular, doença e fibrose pulmonar, fibrose hepática.<sup>62</sup> Quanto ao risco de infeção, os estudos são contraditórios. No tratamento da artrite reumatoide o metotrexato parece aumentar o número de infeção respiratória,<sup>63,64</sup> sem alteração da taxa de mortalidade<sup>63</sup>; por outro lado, uma meta-análise não mostrou aumento de risco de infeção em doentes com patologia autoimune sob metotrexato, à exceção da artrite reumatoide<sup>62</sup>; uma revisão de literatura não mostrou aumento de risco de infeção quando usado metotrexato em baixa dose.<sup>65</sup> Outros estudos mostram risco infeccioso desprezível quando utilizado metotrexato no tratamento de artrite reumatoide.<sup>66-68</sup>

A posologia utilizada parece ter importância no grau de imunossupressão provocado e risco infeccioso associado. Doses >0,4 mg/kg/semana ou associação com outros fármacos imunossupressores resultam em maior risco e contra-indicam a realização de vacinas vivas atenuadas.<sup>7</sup>

### Risco de tuberculose

O risco de tuberculose foi descrito sobretudo para doentes com artrite reumatoide e tratamento com metotrexato tanto em monoterapia como em coadministração com outros imunossupressores.<sup>69,70</sup> Contudo, quando os estudos são alargados a outras doenças autoimunes ou inflamatórias, nomeadamente do foro da dermatologia, os resultados divergem. Uma revisão por Fabrizio Cantini *et al* mostrou um risco relativo de ativação de 3,4 (categorizado como risco *minor* pelos autores) quando terapêutica de doença autoimune com

metotrexato.<sup>13</sup> Uma revisão de literatura mostrou igualmente baixo risco quando usadas doses de metotrexato <30 mg por semana.<sup>71</sup> Assim o rastreio inicial com teste IGRA torna-se importante sobretudo em doentes oriundos de país endêmico ou que tenham outros fatores de risco associados, contudo este não deve atrasar ou comprometer o início terapêutico.

### Risco de reativação de infecção viral

**Reativação de VHZ** - A reativação de infecções virais, como por VHZ, encontra-se já bem descrita no doente imunocomprometido, nomeadamente com infecção por VIH, neoplasia hematológica e após transplante, existindo protocolos de profilaxia adequados a estes doentes. Já a patologia autoimune ou inflamatória e administração de metotrexato carecem de melhor esclarecimento.

Um estudo retrospectivo realizado em Israel que comparou a reativação de VHZ no tratamento da psoríase, mostrou aumento de risco nos doentes sob metotrexato em associação com biológico, sendo este desprezível quando usado em monoterapia.<sup>58</sup> Um outro estudo prospetivo objetivou aumento de risco quando realizada terapêutica com metotrexato em monoterapia no tratamento da psoríase.<sup>59</sup> Finalmente Antonelli e colaboradores mostraram aumento de zona em doentes com AR tratados com metotrexato em baixa dose, independentemente do tempo de terapêutica.<sup>72</sup>

Assim é aconselhável a profilaxia vacinal segundo as indicações previamente explanadas, se doença autoimune com necessidade de início de metotrexato e outros fatores de risco associados, como idade avançada ou comedicação com outros imunossuppressores.<sup>30,59</sup>

**Reativação de VHB** - A terapêutica imunossupressora pode induzir a reativação viral em doentes com infecção crónica pelo vírus da hepatite B (VHB) e, mais raramente, em pacientes com infecção passada. O metotrexato poderá contribuir, ainda que a informação disponível seja muito escassa. São raros os casos de reativação documentados na literatura, exemplificando-se apenas dois, um caso de AR e outro de artrite psoriática tratados com metotrexato em monoterapia.<sup>73,74</sup> Um estudo realizado na Tailândia composto por uma amostra de 173 doentes com patologia autoimune e contacto prévio com VHB (apenas um tinha AgHBs positivo) não mostrou importante risco de reativação quando usado metotrexato por longos períodos.<sup>75</sup>

O principal fator de risco parece ser o estadiamento VHB, sendo maior se presença de AgHBs. O metotrexato em monoterapia associa-se a baixo risco de reativação, podendo este aumentar com o uso concomitante de corticoide sistémico.<sup>37,74</sup>

Dessa forma é aconselhável o rastreio inicial com avaliação serológica (AgHBs, AchBs e AchBc). Se o doente tiver formas de doença crónica deverá ser proposto para vigilância ou profilaxia, de acordo com diferentes autores; se tiver apenas contacto prévio com o vírus assume-se baixo risco de reativação e não carece de profilaxia direcionada.<sup>37,41</sup>

## CONCLUSÃO


Apesar de usados há largos anos, há ainda muito por saber sobre infecção associada à terapêutica com corticoide sistémico, metotrexato ou ciclosporina. Até à data pode assumir-se que o risco inerente depende da doença de base, da dose cumulativa e tempo de tratamento, bem como da combinação com outros imunossuppressores. O corticoide sistémico acarreta risco de infecção bacteriana, fúngica, viral e parasitária, estando já descritas formas de avaliação e profilaxia adequadas no que respeita à tuberculose, pneumocistose,

reativação de infecção por VHZ e VHB, bem como estrogiloidíase. A ciclosporina e metotrexato associam-se a baixo risco infeccioso, sobretudo quando usados em monoterapia e no tratamento de patologia não neoplásica. Assim, o conhecimento e vigilância de sintomas são as melhores formas de profilaxia nestes doentes. Não obstante, todos eles são fármacos imunossuppressores que implicam cuidado na administração vacinal. De forma geral as vacinas vivas atenuadas são contraindicadas em qualquer forma de imunossupressão, enquanto as produzidas sob a forma polissacarídica podem ser administradas sem risco.

Desmistificar o risco de infecção na utilização de terapêutica imunossupressora permite a sua aplicação de forma mais informada e segura. A realização de estudos de avaliação torna-se assim crucial, permitindo identificar o real risco de eventos adversos que pode ser diferente do esperado.

**Conflicts of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship. **Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho. **Suporte Financeiro:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo. **Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

 ORCID

Sara Casanova: <https://orcid.org/0000-0002-1651-583X>

**Corresponding Author:** Sara Casanova

Address: Rua da Junqueira nº 126, 1349-019 Lisboa, Portugal  
E-mail: saracasanova@campus.ul.pt

© Author(s) (or their employer(s)) 2021 SPDV Journal. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2021 Revista SPDV. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

## REFERÊNCIAS

- Fernández-Ruiz M, Meije Y, Manuel O, Akan H, Carratalà J, Aguado JM, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Introduction). *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:S2-9. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.029
- Boumpas DT. Glucocorticoid Therapy for Immune-Mediated Diseases: Basic and Clinical Correlates. *Ann Intern Med.* 1993;119:1198. doi: 10.7326/0003-4819-119-12-199312150-00007
- Freitas THP, Souza DAF. Corticosteróides sistémicos na prática dermatológica. Parte I: Principais efeitos adversos. *An Bras Dermatol.* 2007;82:63-70. doi: 10.1590/S0365-05962007000100009
- Gustavson LE, Benet LZ. Pharmacokinetics of natural and synthetic glucocorticoids. *Adrenal Cortex.* 1985;235-81. doi: 10.1016/B978-0-407-02275-1.50016-8
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis.* 2014;58:e44-100. doi: 10.1093/cid/cit684
- Direção Geral da Saúde, Norma 011/2015. Vacinação contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de grupos com risco acrescido para doença invasiva pneumocócica (DIP). Adultos (≥18 anos de idade). Lisboa: DGS;2015.
- Marfin AA, Julian KG, Gubler DJ, Sharp DJ, Barwick RS, Weld LH, et al. Yellow fever vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Recommendations and Reports / Centers for Disease Control.* 2002;51(RR-17).
- Orlicka K, Barnes E, Culver EL. Prevention of infection caused by immunosuppressive drugs in gastroenterology. *Therap Adv Chronic Dis.* 2013;4:167-85. doi:

- 10.1177/2040622313485275
9. Liang S, Patel R, Koolwal P, Kullmann FM. Travel advice for the immunocompromised traveler: prophylaxis, vaccination, and other preventive measures. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;217. doi: 10.2147/TCRM.S52008
  10. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection risk and safety of corticosteroid use. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(1):157–76. doi: 10.1016/j.rdc.2015.08.004
  11. Brassard P, Bitton A, Suissa A, Sinyavskaya L, Patenaude V, Suissa S. Oral Corticosteroids and the Risk of Serious Infections in Patients With Elderly-Onset Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1795–802. doi: 10.1038/ajg.2014.313
  12. Baddley JW, Cantini F, Goletti D, Gómez-Reino JJ, Mylonakis E, San-Juan R, et al. ESC-MID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  agents). *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:S10–20. doi: 10.1016/j.cmi.2017.12.025.
  13. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F, Delogu G, Garlaschi G, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2015;14:503–9. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.011
  14. Tam L-S, Li EK, Wong SM, Szeto CC. Risk factors and clinical features for tuberculosis among patients with systemic lupus erythematosus in Hong Kong. *Scand J Rheumatol.* 2002;31:296–300. DOI: 10.1080/030097402760375205
  15. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum.* 2006;55:19–26. doi: 10.1002/art.21705
  16. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *American Thoracic Society, MMWR Recomm Rep.* 2000;49:1–51.
  17. Sousa AS, Ribeiro AI, Almeida Á, Correia AM, Duarte R, Carvalho C. Cost-effectiveness of two latent tuberculosis infection screening strategies. *Europ Respir Soc;* 2018. p. PA3878. doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA3878
  18. Kim J-H, Cho S-K, Han M, Choi C-B, Kim T-H, Jun J-B, et al. Factors Influencing Discrepancies Between the QuantIFERON-TB Gold in Tube Test and the Tuberculin Skin Test in Korean Patients with Rheumatic Diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;42:424–32. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.07.001
  19. Vassilopoulos D, Stamoulis N, Hadziyannis E, Archimandritis AJ. Usefulness of Enzyme-Linked Immunospot Assay (Elispot) Compared to Tuberculin Skin Testing for Latent Tuberculosis Screening in Rheumatic Patients Scheduled for Anti-Tumor Necrosis Factor Treatment. *J Rheumatol.* 2008;35:1271–6.
  20. Arenas MDM, Hidalgo-Tenorio C, Jimenez-Gamiz P, Jiménez-Alonso J. Diagnosis of Latent Tuberculosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: T.SPOT.TB versus Tuberculin Skin Test. *BioMed Res Int.* 2014;2014:1–8. doi: 10.1155/2014/291031
  21. Tasaka S. Recent Advances in the Diagnosis and Management of Pneumocystis Pneumonia. *Tuberc Respir Dis.* 2020;83:132. doi: 10.4046/trd.2020.0015
  22. Yale SH, Limper AH. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illnesses and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc.* 1996;71:5–13. doi: 10.4065/71.1.5
  23. Khan BA, Khan S, White B, Eranki A. Severe pneumocystis jiroveci pneumonia in a patient on tomozolamide therapy: A case report and review of literature. *Respir Med Case Rep.* 2017;22:179–82. doi: 10.1016/j.rmcr.2017.08.012
  24. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:96–128. doi: 10.1164/rccm.2008-740ST
  25. Suryaprasad A, Stone JH. When is it safe to stop Pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis? Insights from three cases complicating autoimmune diseases. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1034–9. doi: 10.1002/art.23822
  26. Overgaard UM, Helweg-Larsen J. Pneumocystis jiroveci pneumonia (PCP) in HIV-1-negative patients: A retrospective study 2002–2004. *Scand J Infect Dis.* 2007;39:589–95. doi: 10.1080/00365540601150497
  27. Park JW, Curtis JR, Moon J, Song YW, Kim S, Lee EB. Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:644–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211796
  28. Pinchinat S, Cebrían-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis.* 2013;13:170. doi: 10.1186/1471-2334-13-170
  29. Gnann JW, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes Zoster. *N Engl J Med.* 2002;347:340–6. doi: 10.1056/NEJMc013211
  30. Zisman D, Bitterman H, Shalom G, Feldhamer I, Comanesther D, Batat E, et al. Psoriatic arthritis treatment and the risk of herpes zoster. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:131–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205148
  31. Fardet L, Rybojad M, Gain M, Kettaneh A, Cherin P, Bachelez H, et al. Incidence, risk factors, and severity of herpesvirus infections in a cohort of 121 patients with primary dermatomyositis and dermatomyositis associated with a malignant neoplasm. *Arch Dermatol.* 2009;145:889–93. doi: 10.1001/archdermatol.2009.152
  32. Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, Liu L, Grijalva CG, Delzell E, et al. Association Between the Initiation of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy and the Risk of Herpes Zoster. *JAMA.* 2013;309:887. doi: 10.1001/jama.2013.1099
  33. Dooling KL, Guo A, Patel M, Lee GM, Moore K, Belongia EA, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67:6. doi: 10.15585/mmwr.mm6703a5
  34. Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Winthrop KL, Lewis JD, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA.* 2012;308:43–9. doi: 10.1001/jama.2012.7304
  35. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59:e10–52. doi: 10.1093/cid/ciu444
  36. Bessone F, Dirchwolf M. Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: An update on current recommendations. *World J Hepatol.* 2016;8:385–94. doi: 10.4254/wjh.v8.i8.385
  37. Reynolds JA, Manch RA, Gish RG. Medical interventions associated with HBV reactivation: Common and less common. *Clin Liver Dis.* 2015;5:32–4. doi: 10.1002/cld.413
  38. Lam KC, Lai CL, Ng RP, Trepo C, Wu PC. Deleterious Effect of Prednisolone in HBsAg-positive Chronic Active Hepatitis. *N Engl J Med.* 1981;304:380–6. doi: 10.1056/NEJM198102123040702
  39. Cheng A. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology.* 2003;37:1320–8. doi: 10.1053/jhep.2003.50220
  40. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep.* 2018;67:1–31. doi: 10.15585/mmwr.rr6701a1
  41. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67:370–398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021
  42. Pinto J, Almeida P, Meireles D, Araújo A. Estrongiloidíase: Um Diagnóstico a Considerar em Regiões Previamente Endémicas em Portugal. *Acta Med Port.* 2020;33. doi: 10.20344/amp.12960
  43. Keiser PB, Nutman TB. Strongyloides stercoralis in the Immunocompromised Population. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:10. doi: 10.1128/cmr.17.1.208-217.2004
  44. Maslamani MA, Soub HA, Khattab JA, Chacko KC. Strongyloides stercoralis hyperinfection after corticosteroid therapy: a report of two cases. *Ann Saudi Med.* 2009;29:397–401. doi: 10.4103/0256-4947.55172
  45. Basile A, Simzar S, Bentow J, Antelo F, Shitabata P, Peng SK, et al. Disseminated Strongyloides stercoralis: Hyperinfection during medical immunosuppression. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:896–902. doi: 10.1016/j.jaad.2009.09.037
  46. Reece R, Rana A, Kojic AE. Infectious Diseases of Travelers: Protozoal and Helminthic Infections. In: Benjamin IJ, Griggs R, Wing EJ, Fitz G, editors. *Cecil textbook of Medicine.* 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2016. p. 956–7.
  47. Brouhard BH, Graham RM. Cyclosporine: mechanisms of action and toxicity. *Cleveland Clin J Med.* 1994;61:308–13. doi: 10.3949/ccjm.61.4.308
  48. Mrowietz U, Färber L, Henneicke-von Zepelin H-H, Bachmann H, Welzel D, Christophers E. Long-term maintenance therapy with cyclosporine and posttreatment survey in severe psoriasis: Results of a multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:470–5. doi: 10.1016/0190-9622(95)91393-9
  49. Grossman RM. Long-term Safety of Cyclosporine in the Treatment of Psoriasis. *Arch Dermatol.* 1996;132:623. doi: 10.1001/archderm.1996.03890300039008
  50. Behnam SM, Behnam SE, Koo JY. Review of cyclosporine immunosuppressive safety data in dermatology patients after two decades of use. *J Drugs Dermatol.* 2005;4:189–94.
  51. Schneeweiss MC, Perez-Chada L, Merola JF. Comparative Safety of Systemic Immuno-modulatory Medications in Adults with Atopic Dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;31:S0190-9622(19)30877-1. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.073
  52. Dávila-Seijo P, Dauden E, Descalzo MA, Carretero G, Carrascosa J-M, Vanaclocha F, et al. Infections in Moderate to Severe Psoriasis Patients Treated with Biological Drugs Compared

- to Classic Systemic Drugs: Findings from the BIOBADADERM Registry. *J Invest Dermatol*. 2017;137:313–21. doi: 10.1016/j.jid.2016.08.034
53. Nugent KM, Kopp WC. Effects of Cyclosporine on Pulmonary Clearance of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis*. 1986;154:352–5. doi: 10.1093/infidis/154.2.352
  54. Goletti D, Petrone L, Ippolito G, Niccoli L, Nannini C, Cantini F. Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biological drugs. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16:501–12. doi: 10.1080/14787210.2018.1483238
  55. Mines D, Novelli L. Antirheumatic Drugs and the Risk of Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2007;44:619–20. doi: 10.1086/511082
  56. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic Drugs and the Risk of Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2006;43:717–22. doi: 10.1086/506935
  57. Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L, Diamanti AP, Laganà B, Gatta L, et al. Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Med*. 2014;46:547–54. doi: 10.3109/07853890.2014.941919
  58. Shalom G, Zisman D, Bitterman H, Harman-Boehm I, Greenberg-Dotan S, Dreier J, et al. Systemic Therapy for Psoriasis and the Risk of Herpes Zoster: A 500 000 Person-year Study. *JAMA Dermatol*. 2015;151:533–8. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.4956
  59. Dreier J, Kresch FS, Comaneshter D, Cohen AD. Risk of Herpes zoster in patients with psoriasis treated with biologic drugs: Herpes zoster, psoriasis and biologics drugs. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:1127–32. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04230.x
  60. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014:CD005590. doi: 10.1002/14651858.CD005590.pub3.
  61. Avino LJ, Naylor SM, Roecker AM. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in the Non-HIV-Infected Population. *Ann Pharmacother*. 2016;50:673–9. doi: 10.1177/1060028016650107
  62. Ibrahim A, Ahmed M, Conway R, Carey JJ. Risk of infection with methotrexate therapy in inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2018;8:15. doi: 10.3390/jcm8010015
  63. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:803–12. doi: 10.1002/art.38322
  64. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2007;46:1157–60. doi: 10.1093/rheumatology/kem076
  65. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1100–4. doi: 10.1136/ard.2008.093690
  66. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2287–93. doi: 10.1002/art.10524
  67. Kanik KS, Cash JM. Does methotrexate increase the risk of infection or malignancy? *Rheum Dis Clin North Am*. 1997;23:955–67. doi: 10.1016/S0889-857X(05)70368-9
  68. Edwards CJ, Cooper C, Fisher D, Field M, van Staa TP, Arden NK. The importance of the disease process and disease-modifying antirheumatic drug treatment in the development of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;57:1151–7. doi: 10.1002/art.23003
  69. Selladurai P, Muraleetharan A, Thirunavukarasu K, Selvaratnam G, Vathulan S. Reactivation of latent tuberculosis associated with methotrexate therapy. *Int J Med Rev Case Rep*. 2019;:1. doi: 10.5455/IJMRCR.latent-tuberculosis
  70. Mazur-Nicorici L, Salaru V, Rotaru T, Vetrila S, Cebanu M, Mazur M. SV. Do we need to screen for latent TB when initiating a methotrexate treatment? [poster]. *European Respiratory Society Annual Congress 2010*. Analysis, 3, 10–11.
  71. Gunay A, Colmegna I, Lacaille D, Loewen H, Meltzer M, et al. Safety of low dose methotrexate and tuberculosis. *Scientific Abstracts; Poster Presentations*. Rheumatoid arthritis - comorbidity and clinical aspects. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:608–9.
  72. Antonelli MAS. Herpes Zoster in Patients with Rheumatoid rthritis Treated with Weekly, Low-Dose Methotrexate. *Am J Med*. 1991;90:295–8.
  73. Watanabe K, Takase K, Ohno S, Ideguchi H, Nozaki A, Ishigatsubo Y. Reactivation of hepatitis B virus in a hepatitis B surface antigen-negative patient with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Modern Rheumatol*. 2012;22:470–3. doi: 10.3109/s10165-011-0521-9
  74. Mudawi T, Tahir H, Pakozdi A. Reactivation of hepatitis B virus in a patient with psoriatic arthritis treated with methotrexate. *Rheumatol Adv Prac*. 2017;1:rx006.001. doi: 10.1093/rap/rkx006.001
  75. Laohapand C, Arromdee E, Tanwandee T. Long-term use of methotrexate does not result in hepatitis B reactivation in rheumatologic patients. *Hepatol Int*. 2015;9:202–8. doi: 10.1007/s12072-014-9597-6